

HELICOBACTER PYLORI INHIBITOR

Patent number: JP11012172
Publication date: 1999-01-19
Inventor: ISHIKAWA FUMIYASU; NAGAOKA MASATO;
MATSUBARA TOMOHITO
Applicant: YAKULT HONSHA CO LTD
Classification:
- **international:** A61K31/35; A23L1/30; A61K31/70
- **european:**
Application number: JP19970160947 19970618
Priority number(s):

Abstract of JP11012172

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject inhibitor having excellent antibacterial activity against Helicobacter pylori, also high in safety by using, as active ingredient, a specific compound afforded by soybean or processed products thereof.

SOLUTION: This Helicobacter pylori inhibitor contains, as active ingredient, an isoflavone or saponin. The isoflavone may be either of glycoside type or hydrolyzed aglycone portion, for example, daidzin, daidzein, genistin; while the saponin may be either of glycoside type or sapogenin as an aglycone. For the isoflavone or saponin, a combination of one or more kinds thereof can be used. Because these active ingredients are rich in soybean or processed products thereof, these foods can be used directly. The daily effective amount of this inhibitor is 0.01-100 mg per adult in terms of the isoflavone or saponin.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-12172

(43)公開日 平成11年(1999)1月19日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/35	ADZ	A 6 1 K 31/35	ADZ
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	B
A 6 1 K 31/70	ACL	A 6 1 K 31/70	ACL
// A 2 3 C 11/10		A 2 3 C 11/10	
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	J
	審査請求 未請求 請求項の数 6 OL (全 4 頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号 特願平9-160947

(71)出願人 000006884

株式会社ヤクルト本社

東京都港区東新橋1丁目1番19号

(22)出願日 平成9年(1997)6月18日

(72)発明者 石川 文保

東京都港区東新橋1-1-19 株式会社ヤ
クルト本社内

(72)発明者 長岡 正人

東京都港区東新橋1-1-19 株式会社ヤ
クルト本社内

(72)発明者 松原 智史

東京都港区東新橋1-1-19 株式会社ヤ
クルト本社内

(74)代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

(54)【発明の名称】 ヘリコバクター・ピロリ菌抑制剤

(57)【要約】

【解決手段】 イソフラボン類又はサポニン類を有効成分とするヘリコバクター・ピロリ菌抑制剤。

【効果】 ヘリコバクター・ピロリ菌に対して優れた抗菌作用を有し、しかも安全性が高く、消化器潰瘍の予防又は治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 イソフラボン類又はサポニン類を有効成分とするヘリコバクター・ピロリ菌抑制剤。

【請求項 2】 イソフラボン類が、ダイジン、ダイゼイン、ゲニスチン又はゲニステインである請求項 1 記載のヘリコバクター・ピロリ菌抑制剤。

【請求項 3】 有効成分が、イソフラボン類又はサポニン類を含有する大豆又は大豆加工品である請求項 1 又は 2 記載のヘリコバクター・ピロリ菌抑制剤。

【請求項 4】 大豆加工品が、大豆抽出物、大豆粉末、豆乳又は発酵豆乳である請求項 3 記載のヘリコバクター・ピロリ菌抑制剤。

【請求項 5】 イソフラボン類又はサポニン類を有効成分とする消化器潰瘍予防又は治療剤。

【請求項 6】 イソフラボン類又はサポニン類を有効成分とする消化器潰瘍予防又は治療用食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、胃炎、胃癌、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの疾患の原因菌であるヘリコバクター・ピロリ菌の抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 ヘリコバクター・ピロリは強い運動性を有するらせん状のグラム陰性菌であり、胃炎や消化性潰瘍の患者の胃の粘膜層あるいは上皮層に高率で検出されている。そして、ヘリコバクター・ピロリはヒトの胃炎や消化性潰瘍の原因菌とされ、1994年NIH勧告では、ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃十二指腸潰瘍について除菌治療を行うべきとされている（JAMA, 272巻、65-69頁、1994年）。

【0003】 ヘリコバクター・ピロリを除菌するには、一般に抗菌剤の多剤併用治療が行われており、特にビスマス、メトロニダゾール、テトラサイクリンの併用投与が好まれて行われているが、高い頻度で副作用が発生するという問題があった。また、抗菌剤に加え、酸分泌抑制作用を持つプロトンポンプ阻害剤や、ヒスタミンH₂受容体阻害剤を併用する方法は、潰瘍症状を緩和とともに除菌効果が高いだけでなく、副作用も少ないが、薬剤耐性菌の出現が大きな問題点とされている。

【0004】 最近、生薬オウレン、ビンロウジ、カンゾウなどのエキスがヘリコバクター・ピロリの生育を抑制することが報告されている（特開平8-295632号）。また、食品成分では茶ポリフェノール（1996年度日本農芸化学会大会要旨集、第8頁）やラクトフェリン（1997年度日本農芸化学会大会要旨集、第308頁）にヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用が見出されている。しかしながら、ヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用に優れ、安全性の高い抑制剤が更に求められている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 従って、本発明の目的は、ヘリコバクター・ピロリ菌に対して優れた抗菌作用を有し、しかも安全性の高い抑制剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】かかる実情において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、イソフラボン類、サポニン類がヘリコバクター・ピロリ菌に対して高い抗菌作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【0007】 すなわち、本発明は、イソフラボン類又はサポニン類を有効成分とするヘリコバクター・ピロリ菌抑制剤を提供するものである。

【0008】

【発明の実施の形態】 本発明で用いられるイソフラボン類としては、配糖体型のもの、加水分解したアグリコン部分のもののいずれでも良く、例えばダイジン、ダイゼイン、ゲニスチン、ゲニステイン等が挙げられる。また、サポニン類としては、配糖体型のもの、アグリコンとしてのサポゲニンのいずれでもよい。

【0009】 これらのイソフラボン類、サポニン類は、1種又は2種以上を組合合わせて用いることができる。また、これらのイソフラボン類、サポニン類は、精製して用いてもよいが、大豆又は大豆加工品には多量のイソフラボン類、サポニン類が含有されているので、これらを直接用いることができる。ここで、大豆加工品としては、含有されているイソフラボン類、サポニン類がその有効性を失わない限り、いかなる加工を施したものでも良く、例えば大豆粉末（きなこ）、納豆、豆乳、豆腐、おから、味噌、醤油や、豆乳に乳酸菌、ビフィズス菌を接種し、発酵して得られる発酵豆乳のほか、大豆又は大豆加工品を更に水又は有機溶媒又はこれらの混合物により抽出して得られる大豆抽出物や、抽出物をスプレー・ドライ法や凍結乾燥法により乾燥して得られる大豆乾燥物などが挙げられる。大豆加工品としては、特に大豆抽出物、大豆粉末、豆乳、発酵豆乳が好ましい。

【0010】 本発明のヘリコバクター・ピロリ菌抑制剤における有効成分の有効量は、イソフラボン類、サポニン類として、成人1日あたり0.01～100mg程度が好ましく、大豆抽出物の場合には乾燥物換算で成人1日あたり0.1mg～5g程度が好ましく、1日1回又は数回を経口又は非経口投与するのが好ましい。また、大豆加工品の場合には、上記有効量を考慮して、使用量を定めることができる。

【0011】 本発明のヘリコバクター・ピロリ菌抑制剤には、前記有効成分以外に、他の活性成分を配合することができる。かかる活性成分としては、例えばビスマス製剤、メトロニダゾール、テトラサイクリン、アモキシリン、クラリスロマイシン等の抗菌成分；オメプラゾール、ランソプラゾールなどのプロトンポンプ阻害剤やシメチジン、ラニチジン、ファモチジンなどのヒスタミン

H₂受容体拮抗剤等の抗潰瘍成分：ビタミンE、ビタミンC、ビタミンAなどのビタミン類、リコ펜、βカロテンなどのカロチノイド類、ユビキノール、ユビキノンなどのコエンザイムQ類、グルタチオン、ペプチドなどのアミノ酸含有物類、ケルセチン、ケンフェロールなどのフラボン類、セサミノール、ゴミシンAなどのリグナン類、（-）-エピガロカテキンガレート、（-）-エピガロカテキン、タンニン、カテキン、フェルラ酸、オリザノール、コーヒー酸などのフェノールカルボン酸類、メラノイジンなどのメイラード反応物等の抗酸化成分；健胃生薬の生薬末又は抽出成分等の健胃生薬成分；整腸剤、制酸剤、消化剤、健胃剤、止瀉剤、粘膜修復剤、鎮痛鎮痙剤等の胃腸薬成分などが挙げられ、これらの活性成分は1種又は2種以上を組合わせて用いることができる。

【0012】また、本発明のヘリコバクター・ピロリ菌抑制剤の形態は、特に制限されず、例えばシロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、輸液等の液剤；錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤等の固形製剤などとすることができます。これらの製剤の調製には、製剤の種類に応じ、慣用の担体成分を使用することができます。

【0013】固形製剤の調製には、例えば賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、崩壊助剤、糖類、保湿剤、界面活性剤などを使用することができる。また、液剤の調製には、例えば溶剤、溶解補助剤、緩衝剤、懸濁剤、等張化剤、界面活性剤、無痛化剤、ブドウ糖、アミノ酸などを使用することができる。更に、固形製剤や液剤には、保存剤、抗酸化剤、可溶化剤、乳化剤、増粘剤、可塑剤、吸着剤、香料、着色剤、分散剤、矯味矯臭剤、甘味剤、防腐剤なども使用できる。

【0014】本発明のヘリコバクター・ピロリ菌抑制剤の製造には、日本薬局方製剤総則の各項を参照でき、また製剤の形態に応じて、例えば混和、混練、造粒、打錠、コーティング、滅菌処理、乳化などの慣用の方法により、製造することができる。

【0015】本発明のヘリコバクター・ピロリ菌抑制剤の有効成分であるイソフラボン類、サポニン類は、ヘリコバクター・ピロリ菌に対して優れた抗菌作用を有するため、これが原因となる胃炎、消化性潰瘍等の消化器潰瘍予防又は治療剤や、消化器潰瘍予防又は治療用食品として有用である。

【0016】食品として適用する場合には、前記有効成分を含有していれば良く、他の食品成分、例えば乳酸菌、ビフィズス菌、納豆菌、酵母等の食品微生物；カゼイン、ホエータンパク質、乳脂肪、その他の乳由来の微量成分等の乳成分；畜産動物タンパク質、畜産動物性脂質、その他の畜産動物由来の微量成分等の畜産動物成分；魚介タンパク質、魚介性脂質、その他の魚介由来的微量成分等の魚介成分；植物タンパク質、植物性脂質、

植物繊維、その他の植物由来の微量成分等の植物成分；微生物タンパク質、微生物性脂質、その他の微生物由来の微量成分等の微生物成分；加工タンパク質、加工脂質、その他の加工食品由来の微量成分等の加工食品などを含んでいてもよい。

【0017】また、その形態も特に制限されず、液状、ペースト状、スポンジ状、固形状等のいずれでも良く、具体的には、例えば豆乳、乳飲料、ジュース、発酵豆乳、ヨーグルト、アルコール飲料、茶等の液状食品；プリン、アイスクリーム、味噌、マヨネーズ等のペースト状食品；パン、ケーキ等のスポンジ状食品；豆腐、チーズ、ソーセージ、クッキー、ビスケット、チョコレート、煎餅、ソバ、うどん、パスタ、キャンマー、チュインガム等の固形状食品などが挙げられる。

【0018】

【実施例】次に、実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0019】実施例1（素豆乳の製造）

原料丸大豆を水につけた後、熱水又は0.5～1.0重量%の炭酸ナトリウムを含む熱水を添加して、磨碎後、おからを取り除き、更に加熱殺菌することにより、素豆乳を製造した（固体分濃度約10重量%）。また、原料として、脱脂大豆、フレーク大豆を用い、同様にして、素豆乳を製造した。更に、得られた素豆乳を凍結乾燥し、乾燥豆乳を製造した。

【0020】実施例2（豆乳抽出物の製造）

実施例1で得られた乾燥豆乳（1.8g）にエタノール・水（4:1v/v）混合溶媒（10ml）を加え、室温で1時間攪拌し、遠心分離（3000rpm、15分）により不溶物を除き、上清を乾燥することにより、豆乳抽出物（200mg）を得た。HPLC法により定量した結果、得られた豆乳抽出物は、イソフラボン類15.7μmole、サポニン類161μmoleを含んでいた。

【0021】実施例3（発酵豆乳の製造）

実施例1で得られた素豆乳を100°Cで90分間滅菌後、ビフィドバクテリウム・ブレーベ（YIT4065株、FERMP-15488）を接種し、24時間培養した。培養終了時の菌液のpHは4.6、滴定酸度9.7であった。この発酵豆乳を更に凍結乾燥し、乾燥物を得た。

【0022】実施例4（発酵豆乳抽出物の製造）

実施例3で得られた発酵豆乳の乾燥物（1.8g）にエタノール・水（4:1v/v）混合溶媒（10ml）を加え、室温で1時間攪拌し、遠心分離（3000rpm、15分）により不溶物を除き、上清を乾燥することにより、発酵豆乳抽出物（307mg）を得た。HPLC法により定量した結果、得られた発酵豆乳抽出物は、イソフラボン類16.8μmole、サポニン類144μmoleを含んでいた。

【0023】試験例1

試験サンプルとして実施例2、4で調製した大豆抽出成

分、ゲニステイン（生化学工業製）及び大豆サポニン（和光純薬製）を、ブランクとして抽出溶媒であるエタノール・水混合液（4：1, v/v）を用いた。臨床分離株であるHelicobacter pylori 6-34 (1.5 × 10⁸ CFU/ml) 100 μl、0.1%cyclodextrin添加のBrucella培地 1000 μl 及びサンプル 10 μl を混合し、CampyPakTM(BBL[®]Beckton Dickinson Microbiology Systems) の中で72時間培養後、吸光度 600 nm で菌の増殖を測定した。結果は、サンプルのヘリコバクター・ピロリに対する増殖抑制率(%) = (ブランクの吸光度 - サンプルの吸光度) ÷ ブランクの吸光度 × 100 で示した。

【0024】

【表1】

サンプル	増殖抑制率 (%)
エタノール・水混合液	0
豆乳抽出物（実施例2；終濃度0.09mg/ml）	74.3
発酵豆乳抽出物（実施例4；終濃度0.14mg/ml）	83.9
ゲニステイン（終濃度0.036mg/ml）	91.7
大豆サポニン（終濃度0.036mg/ml）	92.4

【0025】

【発明の効果】本発明のヘリコバクター・ピロリ菌抑制剤は、ヘリコバクター・ピロリ菌に対して高い抗菌作用

を有し、しかも食品由來の成分を有効成分とするため安全性が高いものであり、胃炎、胃癌、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の消化器潰瘍の予防又は治療に有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6
C 0 7 D 311/36
C 0 7 H 17/065

識別記号

F I
C 0 7 D 311/36
C 0 7 H 17/065